

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-249796

(43)Date of publication of application : 05.10.1989

(51)Int.Cl.

C07H 15/203

(21)Application number : 63-077690

(71)Applicant : NIPPON FINE CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 30.03.1988

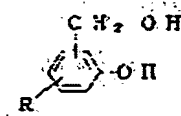
(72)Inventor : KINOMURA KEISUKE
SAKAKIBARA TOSHIYUKI

(54) PREPARATION OF PHENOL GLYCOSIDES

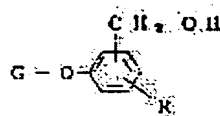
(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject compound, a plant medical ingredient, in a high yield without yielding any by-product, by reacting an acylated saccharide compound with a phenol having an alcoholic OH group on the phenyl ring thereof the presence of a specific catalyst.

CONSTITUTION: An acylated saccharide compound and a phenol of formula I (R is H or methyl) (e.g., salicyl alcohol) are subjected to a glycosidation reaction in the presence of a heteropolyacid (preferably 12-tungstophosphoric acid) to provide the objective compound of formula II (G is acylated saccharide residue). The acylated saccharide compound and the phenol are preferably in a molar ratio of 1:1-2.5. The amount of the heteropolyacid used is preferably 0.5-1wt.% of the total amount of the acylated saccharide compound and the phenol.



I



II

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-249796

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)10月5日

C 07 H 15/203

7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑭ 発明の名称 フェノールグリコシド類の製造法

⑮ 特 願 昭63-77690

⑯ 出 願 昭63(1988)3月30日

⑰ 発 明 者 木 野 村 圭 右 兵庫県高砂市伊保町梅井318-3 日本精化株式会社研究所内

⑱ 発 明 者 榊 原 敏 之 兵庫県高砂市伊保町梅井318-3 日本精化株式会社研究所内

⑲ 出 願 人 日本精化株式会社 大阪府大阪市東区備後町2丁目45番地

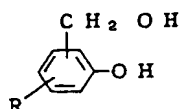
⑳ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名

明 細 書

発明の名称 フェノールグリコシド類の製造法

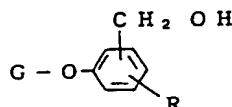
特許請求の範囲

① ヘテロポリ酸の存在下に、アシル化された糖化合物と、一般式



[式中、Rは水素原子又はメチル基を示す。]

で表わされるフェノール類とをグリコシド化反応させ、一般式

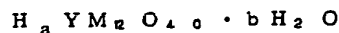


[式中、Rは上記に同じ。Gはアシル化された糖残基を示す。]

で表わされるフェノールグリコシド類を合成することを特徴とするフェノールグリコシド類の

製造法。

② ヘテロポリ酸が、一般式



[式中、YはP、As、Si又はGeを示す。

MはMo又はWを示す。aは3又は4を示す。

(但し、YがP又はAsの時、a=3であり、YがSi又はGeの時、a=4である)。bは0~30の整数を示す。]

で表わされるケギン構造ヘテロポリ酸である特許請求の範囲第1項に記載の製造法。

③ ヘテロポリ酸がリンタングステン酸、リンモリブデン酸、シリコタングステン酸、シリコモリブデン酸、ヒ素タングステン酸、ヒ素モリブデン酸、ゲルマノタングステン酸及びゲルマノモリブデン酸から選ばれた1種又は2種以上である特許請求の範囲第1項に記載の製造法。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、フェノールグリコシド類の製造法に関する。

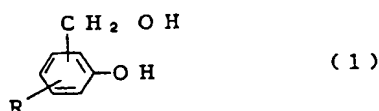
従来の技術とその問題点

近年植物由来の生薬がその薬効から注目されているが、天候等により植物中に含まれる薬効成分量が一定しないため、これらの薬効成分を合成により安定供給することが望まれている。

植物中に存在する薬効成分のかなりの部分は、フェニル環上にアルコール性OH基を有するフェノール類と糖とがグリコシド結合したフェノールグリコシド類である。従来フェノールグリコシド類を合成するにあたっては、例えば、 Ag_2O 、 $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 等の酸スカベンジャーの存在下にアセトハロゲン化糖をグリコシド化する方法、p-トルエンスルホン酸、 ZnCl_2 等の触媒の存在下にアシル化糖とフェニル環上にアルコール性OH基を有するフェノール類とをグリコシド化反応させる方法等が行われている。

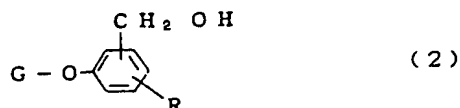
問題点を解決するための手段

上記本発明の目的は、ヘテロポリ酸の存在下に、アシル化された糖化合物と、一般式



〔式中、Rは水素原子又はメチル基を示す。〕

で表わされるフェノール類とをグリコシド化反応させ、一般式



〔式中、Rは上記に同じ。Gはアシル化された糖残基を示す。〕

で表わされるフェノールグリコシド類を合成することを特徴とするフェノールグリコシド類の製造法によって達成される。

本発明者は鋭意研究の結果、ヘテロポリ酸が上

しかしながら、上記の方法ではフェノール位のみを選択的にグリコシド化することは極めて困難であるため、アルコール性OH基がグリコシド化した副生物が多量に生成し、目的物であるフェノールグリコシド類の収率が低くなっている。しかも原料として使用する糖化合物の糖環分解物、糖鎖分解物、褐変物等が多量に副生する場合もある。その場合には、多量の副生物の存在により、得られたフェノールグリコシド類の単離及び精製が極めて困難となる。

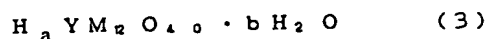
このような欠点を解消するために、アルコール性OH基のみを選択的に保護する方法も行われているが、複雑な操作を要し、収率も充分ではない。

発明が解決しようとする問題点

本発明の目的は、フェニル環上にアルコール性OH基を有するフェノール類のフェノール位のみを選択的にグリコシド化して、フェノールグリコシド類を高収率で得る方法を提供することにある。

記一般式(1)のフェノール類のグリコシド化反応に顕著な触媒効果を発揮し、アルコール性OH基がグリコシド化した副生物の生成、糖環分解物、糖鎖分解物、糖の褐変物等の副生等をもなうことなく、目的とするフェノールグリコシド類を高収率で得られることを見出した。更に本発明方法は、副生物が生成しないので得られたフェノールグリコシド類を容易に単離精製できるという利点をも有している。

本発明において触媒として使用されるヘテロポリ酸としては、公知のものが使用でき、例えば、下記一般式(3)で表わされるケギン構造ヘテロポリ酸等を挙げることができる。



〔式中、YはP、As、Si又はGeを示す。MはMo又はWを示す。aは3又は4を示す。〕

〔但し、YがP又はAsの時、 $a=3$ であり、YがSi又はGeの時、 $a=4$ である。〕bは

0～30の整数を示す。)

上記一般式(3)で表わされるヘテロポリ酸の具体例としては、例えばリンタングステン酸

($H_3PW_{12}O_{40} \cdot bH_2O$)、リンモリブデン酸($H_3PMo_{12}O_{40} \cdot bH_2O$)、シリコタングステン酸($H_4SiW_{12}O_{40} \cdot bH_2O$)、シリコモリブデン酸($H_4SiMo_{12}O_{40} \cdot bH_2O$)、ヒ素タングステン酸($H_3AsW_{12}O_{40} \cdot bH_2O$)、ヒ素モリブデン酸($H_3AsMo_{12}O_{40} \cdot bH_2O$)、ゲルマノタングステン酸($H_4GeW_{12}O_{40} \cdot bH_2O$)、ゲルマノモリブデン酸($H_4GeMo_{12}O_{40} \cdot bH_2O$)等を挙げることができる。

本発明では、触媒としての安定性を考慮すると、上記例示のヘテロポリ酸の中でも、例えば、12-タングストリン酸、12-モリブドリン酸、12-タングストケイ酸、12-モリブドケイ酸等を特に好ましく使用できる。

ス、リボース等の五炭糖類を挙げることができる。オリゴ糖の代表例としては、ラクトース、トレハロース、マルトース、セロビオース、イソマルトース、ゲンチオビオース、ラミナリビオース、キトビオース、キシロビオース、マンノビオース、ソホロース、マルトトリオース、マルトテトラオース等並びにデンプン、セルロース等の加水分解物等を挙げることができる。また多糖類の代表例としては、キチン、キトサン、デンプン、セルロース等を挙げることができる。更に糖化合物には上記単糖類、オリゴ糖類及び多糖類の誘導体、例えば、糖エステル、グリコシド類等も包含される。

本発明において特に好ましい糖化合物としては、例えば、グルコース、ガラクトース、マンノース、マルトース、ラクトース等を挙げることができる。

上記糖化合物をアシル化するに当っては、従来公知の方法、例えばフィッシャーの方法(E. Fisher)の方法(Chem. Ber.,

これらのヘテロポリ酸は、単独で或は2種以上混合して使用でき、又シリカゲル、アルミナ、活性炭等に担持することによって不溶性の触媒として使用できる。担持を行なうに当っては公知の方法に従えばよく、例えば、ヘテロポリ酸の水若しくは極性低沸点溶媒溶液に担体を添加して十分に混合した後、減圧乾燥すればよい。担持量は特に制限されず適宜選択すればよいが、通常担体重量の5～50%程度とすればよい。更にこれらヘテロポリ酸は、従来から使用されているパラトルエンスルホン酸、 $ZnCl_2$ 等の触媒と併用して使用することもできる。

本発明において原料糖化合物としては公知の糖類が何れも使用でき、例えば、単糖類、多糖類、オリゴ糖類等を使用できる。単糖類の代表例としては、例えば、グルコース、マンノース、ガラクトース、グルコサミン、マンノサミン、ガラクトサミン等の六炭糖類及びアラビノース、キシロー

49, 584(1916))等に従えばよい。例えばグルコースノアシル化は、細粉とした無水グルコースと無水酢酸ナトリウムとを混合し、得られる混合物を攪拌下加熱することにより行なわれる。かくしてアシル化された糖化合物の1価の残基が、上記一般式(2)中符号Gで表わされる糖残基となる。

本発明において、ヘテロポリ酸の存在下にアシル化された糖化合物とグリコシド化反応させる上記一般式(1)で表わされるフェノール類は公知化合物であり、例えば、アドキンス(Adkins)らの方法[J. Am. Chem. Soc., 52, 4349(1930)]等に従って製造できる。その具体例としては、例えば、サリチルアルコール、p-ヒドロキシベンジルアルコール、2-ヒドロキシ-4-メチルベンジルアルコール等を挙げることができる。

上記アシル化された糖化合物と一般式(1)の

フェノール類との反応は、ヘテロポリ酸の存在下無溶媒又は適当な溶媒中にて行われる。アシル化された糖化合物とフェノール類との使用割合は特に制限されず適宜選択すればよいが、通常前者1モルに対して後者を1～10倍モル程度、好ましくは1～2.5倍モル程度使用すればよい。ヘテロポリ酸の使用量も特に制限されないが、通常アシル化された糖化合物とフェノール類との合計量の0.1～5.0重量%程度、好ましくは0.5～1.0重量%程度とすればよい。上記反応は、20～180℃程度の温度下に1～24時間程度行われる。また反応圧力は、常圧～1mmHg減圧程度の範囲で適宜選択できる。圧力を変化させることによって、又はヘテロポリ酸の種類を変えることによって、得られるフェノールグリコシド類のアノマー比を任意に選択できる。上記の適当な溶媒としては、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、I S O P E R (商標名、エッソ石油株式会社製)

応に認められたような副生物の生成はなく、目的とするフェノールグリコシド類を選択的に高収率で得ることができる。また得られたフェノールグリコシド類を容易に単離精製できる。

実施例

以下に実施例及び比較例を挙げ、本発明をより一層明瞭なものとする。

実施例1

ペンタアセチルβ-D-グルコピラノース78.0g(0.20モル)及びサリチルアルコール49.6g(0.40モル)をジエチレングリコールジブチルエーテル150mlに溶解し、100℃に加熱した。この溶液に12-モリブドリン酸1.0gを加え、20mmHgの減圧下100～110℃で生成する酢酸を除去しながら2.5時間反応させた。

反応液に酢酸エチル150mlを加え、0.1M-NaOH50mlで3回、水50mlで2回洗浄し、

等の飽和炭化水素類、トルエン、キシレン、メシチレン、エチルベンゼン、ラウリルベンゼン等の芳香族炭化水素類、アセトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、酢酸ブチル、酪酸エチル等のエステル類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル等のエーテル類、エチレングリコールジブチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル等のジエチレングリコールジアルキルエーテル類等を挙げるができる。

かくして上記一般式(1)のフェノール類のフェノール位が選択的にグリコシド化された、一般式(2)で表わされるフェノールグリコシド類を得ることができる。該フェノールグリコシド類は従来公知の精製成手段により反応混合物から単離、精製される。

発明の効果

本発明製造法によれば、従来のグリコシド化反

有機層を減圧下に濃縮した。残渣にヘキサンを加えて析出した結晶を濾別し、更に得られた結晶を熱エタノールで再結晶し、テトラ-O-アセチルサリシン58.1g(収率64%)を得た。

比較例1

触媒としてp-トルエンスルホン酸1.0gを用いた以外は実施例1と同様に反応を行ったところ、主たる生成物は、テトラ-O-アセチルサリシン16.4g(18.0%)とO-ヒドロキシベンジル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチルβ-D-グルコピラノシド11.63g(12.8%)の混合物であり、目的物であるテトラ-O-アセチルサリシンは単離できなかった。

比較例2

脱水したクロロホルム100mlにサリチルアルコール13.6g(0.11モル)及び酸化銀25.6g(0.11モル)を加え遮光して、アセトブロモグルコース41.0g(0.10モル)

のクロロホルム100ml溶液を攪拌下1時間かけて滴下した。更に室温で8時間攪拌を続けた後、更に室温で8時間攪拌を続けた後、析出した固型物を濾去し、濾液を100mlの4%炭酸水素ナトリウム溶液で2回、100mlの水で2回洗浄した。クロロホルム層を減圧下留去して得られた残渣にエーテル-石油エーテルを加え、固型物を得た。固型物の組成は、テトラ-O-アセチル-サリシン20.9gとO-ヒドロキシベンジル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド14.3gの混合物であった。これをシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン：酢酸エチル=3：2）で精製したが、目的物であるテトラ-O-アセチル-サリシンは14.5g（収率32%）しか得られなかった。

実施例2

ペンタアセチルβ-D-グルコピラノース39.0g（0.10モル）及びp-ヒドロキシベンジ

ルアルコール27.8g（0.20モル）をISOPER G（商標名、エツソ石油精製）150mlに溶解し、110℃に加熱した。この溶液に12-タングストケイ酸0.7gを加え20mmHgの減圧下、115℃で4時間反応させた。反応液に100mlの酢酸エチルを加え、100mlの水で2回洗浄した後、酢酸エチルを減圧下に留去し、残渣を0℃で一晩静置した。析出したオイル状物質を含む結晶を濾別した後、更に熱エタノールでこの結晶を再結し、2-ヒドロキシメチル-5-メチルフェニル-2', 3', 4', 6'-テトラ-O-アセチルβ-D-ガラクトピラノシド23.0g（収率49.3%）を得た。

（以 上）

代理人 弁理士 三 枝 英 二



ルアルコール24.8g（0.20モル）をジエチレングリコールジブチルエーテル80mlに溶解し、100℃に加熱した。この溶液に12-タングストリン酸0.5gを加え、20mmHgの減圧下100℃～110℃で生成する酢酸を除去しながら2時間反応させた。

反応液を実施例1と同様の方法で処理し、p-ヒドロキシメチルフェニル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシド26.4g（収率58.1%）を得た。

比較例3

触媒としてZnCl₂ 5.0g用いた以外は実施例2と同様に反応を行ったところ、目的とするフェニルグルコシドの収率は、5.1g（収率11.3%）と極めて低く、構造不明の褐変物が大量に副成した。

実施例3

ペンタアセチルβ-D-ガラクトース39.0